

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

AU BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

SERVICE

N° 1.402 M pris le 11/8/61

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

P.V. n° 939.595

N° 51 CAM

Classification internationale : A 61 k — C 07

Amidines de la série des 5-dibenzo[b,e][1,4]diazépines.

BIBLIOTHÈQUE
BUREAU IND. ET COMM.

Société dite : DR A. WANDER S. A. résidant en Suisse.

17 FEB. 1966

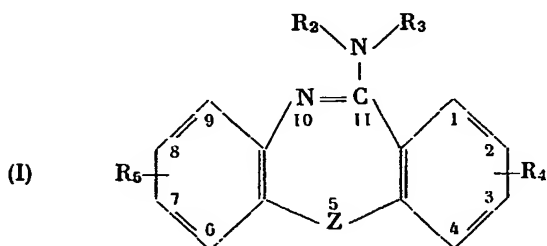
Demandée le 27 juin 1963, à 15^h 30^m, à Paris.

Délivrée par arrêté du 6 avril 1964.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 19 de 1964.)

(2 demandes de brevets déposées en Suisse les 5 décembre 1962, sous le n° 14.252, et 15 février 1963, sous le n° 1.902, au nom de la demanderesse.)

Le brevet spécial de médicament principal n° 1.402 M du 11 août 1961 a pour objet des amidines de la série des 5-dibenzo[b, e][1,4] diazépines et des 5-dibenzo[b, f][1,4]-thiazépines substitués basiquement, répondant à la formule I :

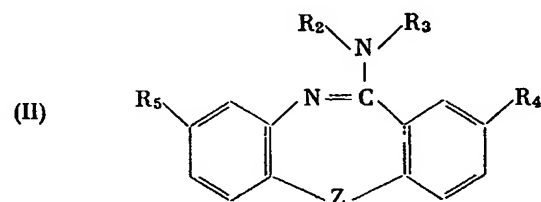


ainsi que leurs sels d'addition avec acides et leurs dérivés d'ammonium quaternaires. Dans la formule I, Z désigne un atome de soufre, un groupement sulfoxyde (-SO-) ou un groupement amino ayant pour formule -(N-R₁)- dans laquelle R₁ est, entre autres, soit de l'hydrogène, soit un groupement alcoyle ou alkényle avec 1 à 5 atomes de C. R₂ et R₃, qui sont identiques ou différents, désignent de l'hydrogène, des radicaux aryle ou aralkyle, qui peuvent comporter des substituants de la même nature que R₄; des restes alkényle ou alcoyle avec 1 à 5 atomes de C qui, le cas échéant, peuvent former en commun un noyau qui peut contenir comme autres atomes hétéro du O, S, ou N, le N portant, de son côté, de l'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoxyalcoyle; ou, finalement, des groupements amino ou amino-alcoyle qui peuvent être alcoylés. R₄ et R₅ sont identiques ou différents et désignent de l'hydrogène, des atomes d'halogènes, des radicaux hydroxy, des radicaux alcoyle, alcoxy ou alcoylmercapto contenant

1 à 3 atomes de C, ou des groupements trifluorométhyle. Les bases, les sels d'addition et les dérivés d'ammonium quaternaires mentionnés peuvent être utilisés comme substances actives dans des médicaments.

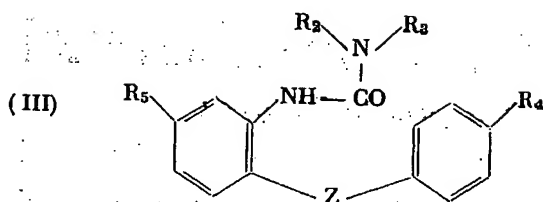
Or, il a été découvert que les composés selon formule I, substitués en position 2 ou 8, ou leurs sels d'addition avec acides et leurs dérivés d'ammonium quaternaires, présentent des propriétés pharmacologiques particulièrement favorables.

Par conséquent, la présente invention a pour objet des amidines de la série des 5-dibenzo[b, e][1,4] diazépines et des 5-dibenzo[b, f][1,4] thiazépines, substitués en position 2 ou 8, qui répondent à la formule II :



dans laquelle Z, R₂ et R₃ ont les significations sus-indiquées et dans laquelle l'un des deux restes R₄ et R₅ est de l'hydrogène, l'autre un atome d'halogène, un radical hydroxy, un groupement trifluorométhyle, ou un radical alcoyle, alcoxy ou alcoylmercapto contenant 1 à 3 atomes de C, ainsi que des sels d'addition avec acides et des dérivés d'ammonium quaternaires de ces bases.

Conformément à la méthode décrite dans le brevet spécial de médicament principal, on obtient ces composés en soumettant un dérivé d'urée répondant à la formule III :



dans laquelle Z, R₂, R₃, R₄ et R₅ ont la même signification que dans la formule II, excepté que R₁ ne peut pas être de l'hydrogène, à des conditions déshydratantes, par exemple à l'action, pendant plusieurs heures, de déshydratants tels que le dichlorure de zinc, le chlorure d'aluminium, le tétrachlorure d'étain, l'acide phosphorique et d'autres, le cas échéant en présence d'un solvant inerte ayant un point d'ébullition approprié, tel que le benzène, le toluène, etc., mais de préférence par chauffage avec de l'oxychlorure de phosphore. Les produits dans lesquels R₁ est de l'hydrogène s'obtiennent par ce procédé en partant de composés correspondants, contenant en position 5 un groupement protecteur dissociable, par exemple un radical acyle, qui est dissocié après que le noyau a été fermé. On obtient les produits dans lesquels Z signifie un groupement sulfoxyde, en oxydant de la manière connue un dérivé correspondant de la thiazépine.

Les bases selon la formule II sont jaunes, elles peuvent être cristallisées dans de nombreux cas ou sont sans cela distillables sous un vide élevé sans se décomposer. Elles possèdent, rien que par

la présence du groupement amidine ($\text{—N=C—N}<$) et abstraction faite des autres atomes d'azote basique qui existent parfois, une basicité suffisante pour former avec des acides inorganiques et organiques, par exemple de l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique, phosphorique, acétique, oxalique, malonique, succinique, maléique, malique, tartrique, toluène sulfonique et autres acides analogues, des sels d'addition stables dans l'eau, et les produits peuvent également être utilisés sous cette forme.

Pour obtenir les dérivés d'ammonium quaternaires des composés selon la formule II, on peut partir ou bien des composés selon la formule III qui comportent déjà des atomes d'azote quaternaire, ou bien on peut quaterniser ultérieurement après la formation des bases II de la manière connue les atomes d'azote susceptibles d'être quaternisés, par exemple par traitement avec 1 ou 2 équivalents molaires d'un sulfate de dialcoyle, d'un halogénure d'alcoyle ou d'un sulfonate d'alcoyle. Il s'entend que l'atome d'azote en C₁₁ ne se laisse quaterniser qu'après la fermeture du noyau.

Les matières initiales selon la formule III peuvent être obtenues par des méthodes connues, par

exemple par réaction de o-amino-diphénylamine ou de o-amino-diphénylsulfures avec du cyanure de potassium, du phosgène ou du carbamate de potassium avec traitement subséquent par une amine pour formule R₂-NH-R₃.

Les bases, sels et dérivés d'ammonium quaternaires obtenus de la manière décrite sont des substances nouvelles qui peuvent être utilisés comme substances actives dans des médicaments ou produits intermédiaires servant à la préparation de tels composés. Ces produits entrent en particulier comme agents thérapeutiques bactéricides, fongicides et antitumoraux, de plus comme analgésiques, antispasmodiques, antiallergiques, sédatifs, adrénolytiques, neuroplégiques. Certains d'entre eux conviennent au traitement d'états psychotiques. L'administration a lieu surtout sous la forme de poudres, comprimés, capsules, solutions pour injection, et suppositoires en utilisant les excipients usuels.

Par exemple, la 2-chloro-11-(4'-méthyl)pipéridine-5-dibenzo [b, f] [1, 4] thiazépine, obtenu l'exemple 1 ci-après, montre dans l'essai sur l'animal les propriétés d'un neuroleptique avec une action fortement sédatrice de la motilité, des effets cataleptiques et antagonistes à ceux de l'apomorphine. L'action sédatrice de la substance fut déterminée sur des lots de 10 animaux par l'aide de l'enregistrement de l'activité des souris selon la méthode de Caviezel et (Pharm. Acta Helv. 33, 469 [1958]), d'après le texte de l'« open-field » chez le rat selon la méthode de Janssen et coll. (Psychopharmacology, 1, 389 [1960]). Dans le tableau ci-après, la moyenne calculée selon ces données est comparée aux valeurs correspondantes obtenues avec des neuroleptiques connus. Le tableau indique également les valeurs comparatives de la toxicité aiguë de la substance ainsi que de l'action cataleptique. La dernière fut déterminée chez le rat, après l'injection par voie sous-cutanée de diverses quantités de substances; à différents intervalles, on mesura les rats par les pattes antérieures et les pattes postérieures sur une colonne de 7 cm de hauteur : on mesura le temps pendant lequel ils restent dans cette position. Les chiffres indiqués dans le tableau I correspondent aux quantités de substance qui pendant quatre-vingt minutes après avoir été injectées produisent chez 10 animaux une durée d'immobilité moyenne de trente secondes.

(Voir tableau I, page suivante)

Exemple 1. — On fait bouillir au reflux, pendant trois heures, 12,4 g de 2-(4'-méthyl)pipéridine-5-dibenzo [b, f] [1, 4] thiazépine avec du carbamido-4'-chloro-diphénylsulfure avec de l'oxychlorure de phosphore et 10 g de diméthyl-formamide. Au résidu sec qu'on obtient en concentrant le mélange réactionnel dans

TABLEAU I



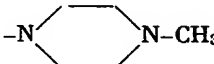

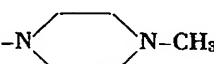

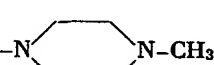

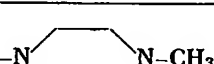
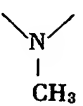
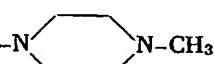
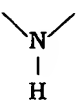
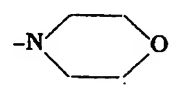
Substance	Toxicité DL 50 souris	Activité motrice DE 50 %	Test de l'open-field DE 50 %	Catalepsie DE 30 s
	mg/kg per os	mg/kg per os	mg/kg per os	mg/kg s.c.
2-chloro-11-(4'-méthyl)-pipérazino-5-dibenzo-[b, f] [1,4] thiazépine.	270	0,6	0,33	0,72
Halopéridol	125	0,3	3,4	0,23
Perphénazine	120	1,0	> 5,0	0,24
Chlorpromazine	135	3,5	4,9	3,8

on ajoute de l'eau glacée et de la solution concentrée d'ammoniac. La substance solide qui précipite est reprise dans de l'éther. On lave la solution étherée avec de l'eau et, afin de séparer les fractions fortement basiques, on épuise totalement, par de l'acide acétique dilué. On clarifie l'extrait acétique par du charbon et l'alcalinise par de la solution concentrée d'ammoniac. La base précipitée est reprise dans de l'éther. On lave la solution étherée avec de l'eau, la sèche sur du sulfate de sodium et la condense. Après avoir clarifié par de l'alumine, cristallisé et recristallisé dans de l'éther/éther de

pétrole, on obtient 5,1 g (43 % du rendement théorique) de 2-chloro-11-(4'-méthyl)pipérazino-dibenzo[b,f] [1,4] thiazépine, sous la forme de cristaux jaune pâle ayant un point de fusion de 116 à 120 °C.


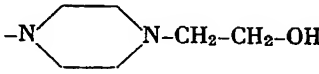



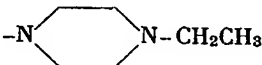

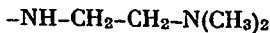

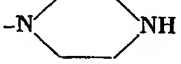

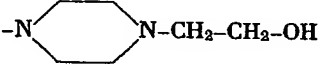

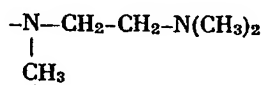

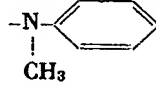



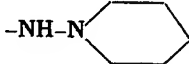

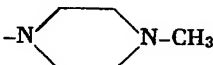





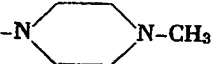
D'une manière analogue à celle de l'exemple on obtient à partir de matières initiales convenables les produits indiqués dans le tableau II ci-après. Dans ce tableau, on désigne par Z, R₂, R₃, R₄ et R₅ les restes correspondants dans la formule II. Dans la dernière colonne du tableau II, Ac désigne l'acétone, E de l'éther et Pé de l'éther de pétrole.

TABLEAU II

Exemple	Z	R ₄ ou R ₅		Point de fusion de la base
2		8-CH ₃		151 à 153 °C (à partir de Ac/Pé).
3		8-CF ₃		- (a)
4		8-Cl		166 à 167 °C (à partir de Ac/Pé).
5		8-OCH ₃		116 à 118 °C (à partir de Ac/Pé).
6		8-CF ₃		184 à 185 °C (à partir de E/Pé).
7		8-Cl		169 à 170 °C (à partir de Ac/Pé).



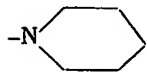



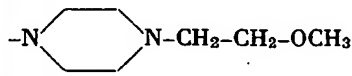
BEST AVAILABLE COPY

TABLEAU II (suite)

Exemple	Z	R ₄ ou R ₅	$\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{R}_3 \end{array}$	Point de fusion de la base
8.....		8-Cl		241 à 244 °C (à partir de forme/Pé).
9.....		8-Cl		105 à 116 °C (à partir de E/F)
10.....		8-Cl		162 à 163 °C (à partir de E/F)
11.....		2-Cl		54 à 60 °C (à partir de Pé).
12.....		2-Cl		132 à 134 °C (à partir de E/F)
13.....		2-Cl		— (b)
14.....		2-Cl		— (c)
15.....		2-Cl		141 à 143 °C (à partir de Ac)
16.....		2-Cl		148 à 150 °C (à partir de Ac)
17.....		2-Cl		153 à 154 °C (à partir de E/F)
18.....		2-CH ₃		99 à 107 °C (à partir de Pé).
19.....		2-CH ₃		147 à 148 °C (à partir de Ac)
20.....		2-Br		137 à 138 °C (à partir de Ac)
21.....		2-F		80 à 84 °C (à partir de Pé).

BEST AVAILABLE COPY

TABLEAU II (suite et fin)

Exemple	Z	R ₄ ou R ₅		Point de fusion de la base
22.....		2-OCH ₃		116 à 117 °C (à partir de E/Pé).
23.....		2-OCH ₃		174 à 175 °C (à partir de Ac/Pé).
24.....		2-Cl		- (d)

(a) Le dichlorhydrate (à partir d'isopropanol/éther) fond, avec décomposition, à 192 °C.
 (b) Le chlorhydrate fond entre 194 et 200 °C (à partir de méthanol/éther).
 (c) Le chlorhydrate fond entre 196 et 197 °C (à partir d'éthanol/éther).
 (d) Le dichlorhydrate fond entre 215 et 225 °C (à partir de méthanol/éther).

Préparation de comprimés :

Pour la préparation de comprimés, on peut utiliser les produits obtenus selon les exemples 1 à 24 ainsi que les autres produits selon la formule II, leurs sels d'addition et leurs dérivés d'ammonium quaternaires. On peut les mélanger, par exemple, avec du lactose et les granuler à l'aide d'eau, d'une solution à 0,5 % d'alginate de sodium ou d'une solution à 1 % de gélatine. Les granules séchés peuvent être mis sous forme de comprimés après addition d'environ 5 % de talc, 5 % d'amidon de maïs et 0,1 % de stéarate de magnésium.

De cette manière, on obtient, par exemple, à partir du produit de l'exemple 1, des comprimés qui présentent 0,170 g et qui ont la composition suivante :

2 - Chloro - 11 - (4' - méthyl) pipérazino-5 - dibenzo [b, f] [1,4] thiazépine....	10	mg
Lactose.....	144	mg
Amidon de maïs.....	8	mg
Talc.....	8	mg
Stéarate de magnésium.....	0,2	mg

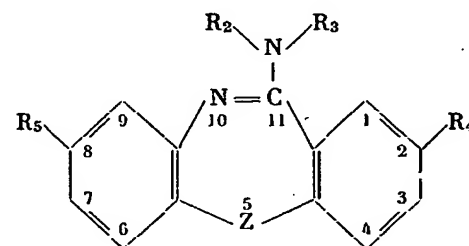
Ces comprimés ont un effet neuroleptique et peuvent être administrés par voie buccale dans des conditions d'excitation psychotique.

RÉSUMÉ

L'invention a pour objet :

I. A titre de médicaments nouveaux :

1° Les amidines de la série des 5-dibenzo[b, e] [1,4]-diazépines et des 5-dibenzo[b, f] [1,4] thiazépines, substitués en position 2 ou 8, répondant à la formule :



dans laquelle Z désigne un atome de soufre, un groupement sulfoxyde ou un groupement amine ayant pour formule -(N-R₁)- dans laquelle R₁ est soit de l'hydrogène, soit un groupement alcoyle ou alkényle avec 1 à 5 atomes de C; R₂ et R₃ sont identiques ou différents, désignant de l'hydrogène des radicaux aryle ou aralkyle, qui peuvent comporter des substituants de la même nature que R, des restes alkényle ou alcoyle avec 1 à 5 atomes de C, le cas échéant, peuvent former en commun un noyau qui peut contenir comme autres atomes hétéro du O, S, ou N, le N portant, de son côté de l'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxylcoyle ou alcoxylcoyle; ou, finalement, des groupements amino ou aminoalcoyle qui peuvent être alcoylés; l'un des deux restes R₄ et R₅ désignent de l'hydrogène, l'autre un atome d'halogène, un radical hydroxy, un groupement trifluorométhyle ou un radical alcoyle, alcoyle ou alcoxylmercapto contenant 1 à 3 atomes de C; ainsi que les sels d'addition avec des acides et les dérivés d'ammonium quaternaires de ces bases;

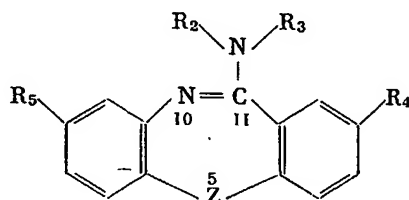
2° La 2-chloro-11-(4'-méthyl)pipérazino-5-dibenzo-[b, f] [1,4] thiazépine et ses sels d'addition avec des acides;

3° La 2-fluoro-11-(4'-méthyl)pipérazino-5-dibenzo-[b,f][1,4]thiazépine et ses sels d'addition avec des acides.

4° La 2-bromo-11-(4'-méthyl)pipérazino-5-dibenzo-[b,f][1,4]thiazépine et ses sels d'addition avec des acides.

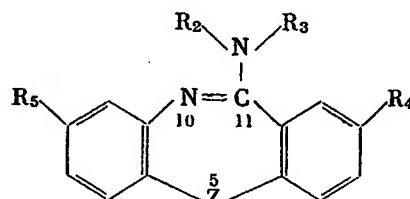
5° La 2-méthyl-11-(4'-méthyl)pipérazino-5-dibenzo-[b,f][1,4]thiazépine et ses sels d'addition avec des acides.

6° Préparation ayant une action chimiothérapeutique, analgésique, antihistaminique, antiallergique, sédatrice, adrénolytique ou neuroplégique, caractérisée en ce qu'elle contient une amidine de la série des 5-dibenzo[b,e][1,4]diazépines et des 5-dibenzo[b,f][1,4]thiazépines, substitués en position 2 ou 8, répondant à la formule :

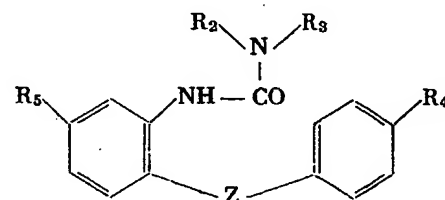


dans laquelle Z désigne un atome de soufre, un groupement sulfoxyde ou un groupement amino ayant pour formule $-(N-R_1)-$ dans laquelle R_1 est, soit de l'hydrogène, soit un groupement alcoyle ou alkényle avec 1 à 5 atomes de C; R_2 et R_3 sont identiques ou différents, désignant de l'hydrogène, des radicaux aryle ou aralkyle, qui peuvent comporter des substituants de la même nature que R_4 ; des restes alkényle ou alcoyle avec 1 à 5 atomes de C qui, le cas échéant, peuvent former en commun un noyau qui peut contenir comme autres atomes hétéro du O, S, ou N, le N portant, de son côté, de l'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoxyalcoyle; ou, finalement, des groupements amino ou aminoalcoyle qui peuvent être alcoylés; l'un des deux restes R_4 et R_5 désigne de l'hydrogène, l'autre un atome d'halogène, un radical hydroxy, un groupement trifluorométhyle ou un radical alcoyle, alcoxy ou alcoylmercapto contenant 1 à 3 atomes de C; ou un sel d'addition avec un acide ou un dérivé d'ammonium quaternaire d'une de ces bases.

II. Procédé pour la préparation d'amidines de la série des 5-dibenzo[b,e][1,4]diazépines et des 5-dibenzo[b,f][1,4]thiazépines, substitués en position 2 ou 8, répondant à la formule :

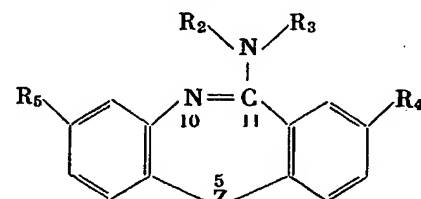


dans laquelle Z désigne un atome de soufre, un groupement sulfoxyde ou un groupement amino ayant pour formule $-(N-R_1)-$ dans laquelle R_1 est, soit de l'hydrogène, soit un groupement alcoyle ou alkényle avec 1 à 5 atomes de C; R_2 et R_3 sont identiques ou différents, désignant de l'hydrogène, des radicaux aryle ou aralkyle, qui peuvent comporter des substituants de la même nature que R_4 ; des restes alkényle ou alcoyle avec 1 à 5 atomes de C qui, le cas échéant, peuvent former en commun un noyau qui peut contenir comme autres atomes hétéro du O, S, ou N, le N portant, de son côté, de l'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoxyalcoyle; ou, finalement, des groupements amino ou aminoalcoyle qui peuvent être alcoylés; l'un des deux restes R_4 et R_5 désigne de l'hydrogène, l'autre un atome d'halogène, un radical hydroxy, un groupement trifluorométhyle ou un radical alcoyle, alcoxy ou alcoylmercapto contenant 1 à 3 atomes de C; des sels d'addition avec un acide et des dérivés d'ammonium quaternaire de ces bases, caractérisé en ce qu'on sous-tend un dérivé d'urée répondant à la formule :



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et Z ont la même signification que plus haut, excepté que R_1 au lieu d'hydrogène, un groupement protecteur dissociable, soit un dérivé d'ammonium quaternaire d'un tel dérivé d'urée, à des conditions de déshydratation, cela particulièrement en vue de réagir avec de l'oxychlorure de phosphore, le cas échéant en dissociant ultérieurement le groupement protecteur R_1 et/ou en procédant ultérieurement à la quaternisation, ou à l'oxydation d'urée de la thiazépine, le produit étant obtenu sous la forme d'une base libre ou sous la forme d'un sel avec un acide approprié.

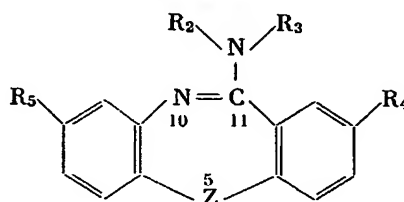
III. Procédé pour la fabrication de préparations ayant une activité chimiothérapeutique, analgésique, antihistaminique, antiallergique, sédatrice, adrénolytique ou neuroplégique, caractérisée en ce qu'elle contient une amidine de la série des 5-dibenzo[b,e][1,4]diazépines et des 5-dibenzo[b,f][1,4]thiazépines, substitués en position 2 ou 8, répondant à la formule :



dans laquelle Z désigne un atome de soufre, un groupement sulfoxyde ou un groupement amino ayant pour formule $-(N-R_1)-$ dans laquelle R_1 est, soit de l'hydrogène, soit un groupement alcoyle ou alkényle avec 1 à 5 atomes de C; R_2 et R_3 sont identiques ou différents, désignant de l'hydrogène, des radicaux aryle ou aralkyle, qui peuvent comporter des substituants de la même nature que R_4 ; des restes alkényle ou alcoyle avec 1 à 5 atomes de C qui, le cas échéant, peuvent former en commun un noyau qui peut contenir comme autres atomes hétéro du O, S, ou N, le N portant, de son côté, de l'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoxylalcoyle; ou, finalement, des groupements amino ou aminoalcoyle qui peuvent être alcoylés;

l'un des deux restes R_4 et R_5 désigne de l'hydrogène, l'autre un atome d'halogène, un radical hydroxy, un groupement trifluorométhyle ou un radical alcoyle, alcoxy ou alcoxylmercapto contenant 1 à 3 atomes de C; ou l'un de ses sels d'addition avec des acides ou de leurs dérivés d'ammonium quaternaires, sont mis en forme acceptable en médecine telles que solutions, comprimés ou suppositoires au moyen des excipients liquides ou solides usés en pharmacie.

IV. Utilisation des amidines de la série des 5-dibenzo[b, e][1,4]diazépines et des 5-dibenzo[b, e][1,4]thiazépines, substitués en position 2 ou répondant à la formule:



dans laquelle Z désigne un atome de soufre, un groupement sulfoxyde ou un groupement amino ayant pour formule $-(N-R_1)-$ dans laquelle R_1 est, soit de l'hydrogène, soit un groupement alcoyle ou alkényle avec 1 à 5 atomes de C; R_2 et R_3 sont identiques ou différents, désignant de l'hydrogène, des radicaux aryle ou aralkyle, qui peuvent comporter des substituants de la même nature que R_4 ; des restes alkényle ou alcoyle avec 1 à 5 atomes de C qui, le cas échéant, peuvent former en commun un noyau qui peut contenir comme autres atomes hétéro du O, S, ou N, le N portant, de son côté, de l'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoxylalcoyle; ou, finalement, des grou-

pements amino ou aminoalcoyle qui peuvent être alcoylés; l'un des deux restes R_4 et R_5 désigne de l'hydrogène, l'autre un atome d'halogène, un radical hydroxy, un groupement trifluorométhyle ou un radical alcoyle, alcoxy ou alcoxylmercapto contenant 1 à 3 atomes de C; de leurs sels d'addition avec des acides et de leurs dérivés d'ammonium quaternaires, comme agents chimiothérapeutiques, analgésiques, antihistaminiques, antiallergiques, sédatifs, adrénolytiques ou neuroplégiques.

Société dite : DR A. WANDER S. A.

Par procuration :

PLASSERAUD, DEVANT, GUTMANN, JACQUELIN, LEMOINE

THIS PAGE BLANK (USPTO)